Capítulo 18

Hipersensibilidad tipo I

Gandhi F. Pavón Romero • Fernando Ramírez Jiménez • Luis Manuel Terán Juárez

Introducción

Contenido del capítulo

En 1963, los profesores Philip George Houthem y Gelly Robbin Coombs clasificaron las respuestas inflamatorias, conocidas como hipersensibilidades, de acuerdo con los elementos característicos de la respuesta inmunológica que generan el daño inflamatorio y/o con la velocidad con la que aparece el daño orgánico. Así, los mecanismos de daño inmunológico fueron nombrados de la siguiente manera:

a) Hipersensibilidad tipo I o inmediata
b) Hipersensibilidad tipo II, mediada por anticuerpos
c) Hipersensibilidad tipo III, mediada por inmunocomplejos
d) Hipersensibilidad tipo IV, tardía o mediada por células

En el presente capítulo se describe a profundidad la hipersensibilidad tipo I, mientras que los demás tipos de hipersensibilidad se explican en los capítulos 19 y 20.

Inmunología de la hipersensibilidad tipo I

La hipersensibilidad tipo I es responsable en gran parte de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas; sin embargo, su función biológica es la defensa frente a parásitos y helmintos. La hipersensibilidad tipo I puede dividirse en dos fases: fase de sensibilización y fase efectora (temprana y tardía).

Fase de sensibilización

El ser humano y su sistema inmunológico se encuentran en interacción constante con diversos antígenos. Algunos de estos antígenos, en conjunción con la susceptibilidad biológica o genética del huésped, llamada atopia, pueden generar una respuesta clínica o alergia. Los antígenos que inducen una respuesta alérgica se denominan alérgenos. Un alérgeno se define como una proteína o hapteno que puede inducir la formación de anticuerpos específicos de tipo IgE. Los alérgenos provienen de varias fuentes biológicas, entre otras ácaros, cucarachas, pólenes, epitelios de animales y hongos.

Cuando los alérgenos son transportados por mecanismos físicos hacia las barreras epiteliales es posible que sean captados vía endocitosis por

las APC (células presentadoras de antígeno) que los degradan y después los presentan en los ganglios linfáticos mediante el MHC II a los linfocitos Th CD4+ *naïve*. En presencia de un microambiente provisto de IL-4 e IL-13, éstos pueden diferenciarse hacia la subpoblación Th2 por medio de la estimulación de la vía STAT6, lo que deriva en la activación del factor de transcripción GATA-3 que induce la síntesis de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (Figura 18-1). Las IL-4 e IL-13 promueven además la diferenciación del linfocito B a célula plasmática y, en consecuencia, también estimulan la producción de IgE específica.

La colaboración entre linfocitos Th2 y linfocitos B se establece a través de moléculas coestimuladoras expresadas en la membrana; los linfocitos T interaccionan vía el CD40L (CD154), localizado en su membrana plasmática, con el CD40, expresado en los linfocitos B. Esta interacción es fundamental para el cambio de isotipo, ya que favorece la activación del linfocito B para reordenar los genes de las cadenas pesadas Cγ o Cμ hacia Cε, lo que deriva en el cambio de isotipo a IgE. Dicho anticuerpo es el responsable de la reacción alérgica, y es considerado por la literatura especializada como el mayor descubrimiento en este grupo de enfermedades (rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, alergia alimentaria y algunos tipos de urticaria). El cambio de isotipo a IgE se favorece por un microambiente con altas concentraciones de IL-4 e IL-13.

La IgE se encuentra en el sistema inmunológico en dos formas: en membrana y soluble. En la primera forma se localiza en la membrana plasmática y realiza funciones de receptor en los linfocitos B (BCR) y, mediante los receptores de la porción Fc de la IgE (FcεR), sobre los mastocitos, basófilos y eosinófilos, lo que da origen a *células sensibilizadas*. En estado soluble es responsable de la activación de los elementos celulares antes descritos. En los seres humanos, la IgE se encuentra en una concentración muy baja; su rango es < 200 ng/mL y su vida media de 2.5 días.

Es importante señalar que los linfocitos B que expresan IgE en su superficie son células de memoria y son capaces de reconocer el antígeno, en este caso el alérgeno, vía el BCR con la colaboración de otras

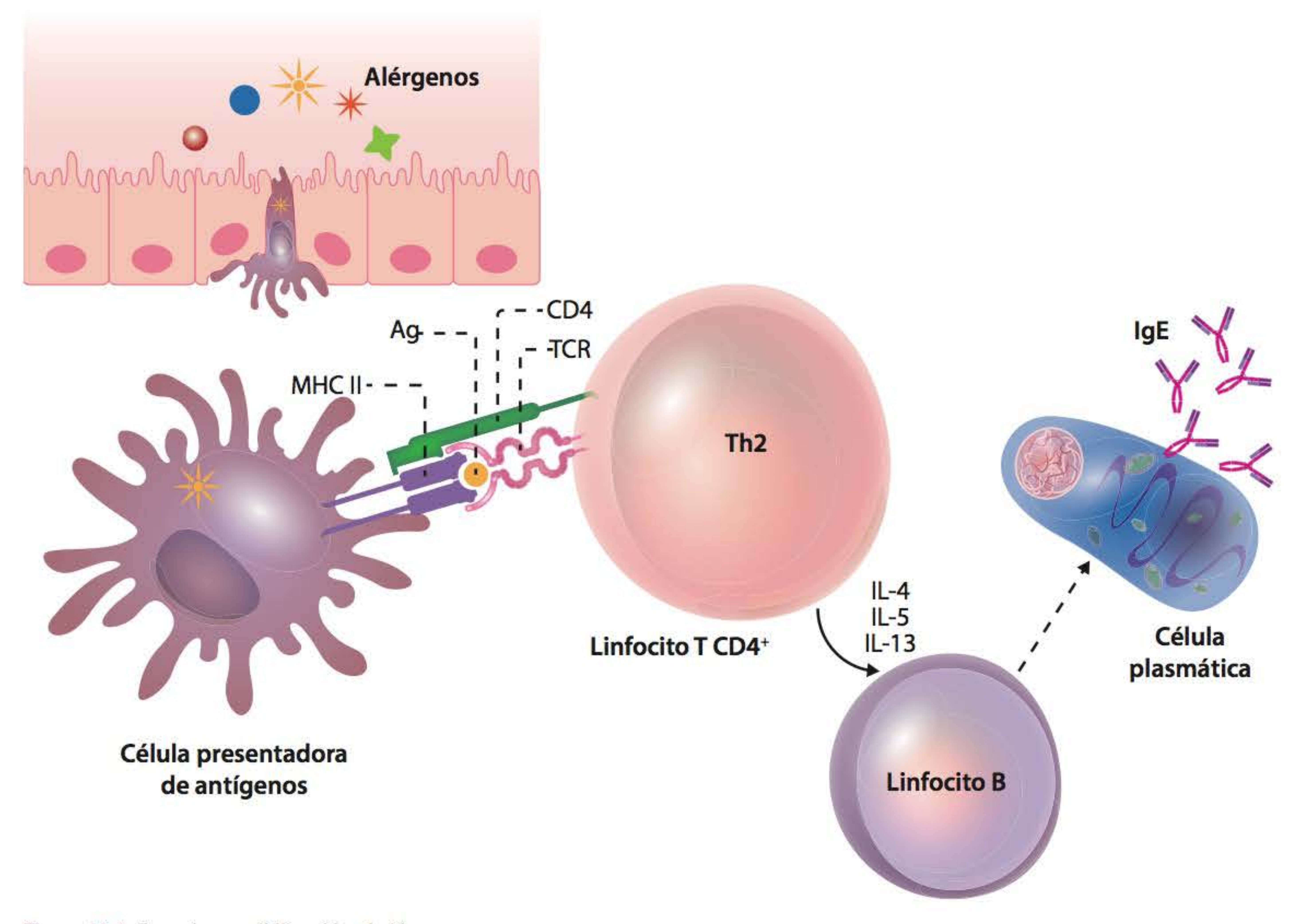


Figura 18-1. Fase de sensibilización al alérgeno
Existe gran variedad de agentes por lo regular inocuos y potencialmente alergénicos que entran en contacto con las mucosas del tracto digestivo, respiratorio o el epitelio de la piel. Las células presentadoras de antígeno reconocen y endocitan a estos agentes, los procesan vía endosomal y los presentan a los linfocitos Th2 mediante el TCR en el contexto molecular del MHC II. La producción de citocinas del perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) induce la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas, las cuales sintetizan IgE específica contra el antígeno presentado.

moléculas de señalización, como las cadenas α y β de CD79. La activación de los linfocitos B de memoria genera una rápida proliferación y la síntesis de IgE específica para el alérgeno; esto contribuye al daño inflamatorio mediado por IgE (Figura 18-2).

Fase efectora temprana

La segunda parte de la hipersensibilidad tipo I se conoce como fase de activación o efectora; es llamada así porque todos los elementos que se desarrollaron durante la etapa de sensibilización están dispuestos para la ejecución de sus mecanismos biológicos de forma directa. Cuando existe reexposición con el mismo antígeno, la síntesis de IgE se realiza con mayor rapidez; la IgE unida a su receptor específico para IgE (el FcεRI, localizado en la membrana plasmática de los mastocitos y basófilos [células sensibilizadas]) puede interaccionar de forma inmediata con el antígeno y activar las células. Asimismo, el reconocimiento por la IgE de membrana (BCR) en el linfocito B favorece la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13 (Figura 18-3).

El FcεRI está conformado por un complejo tetramérico constituido por una subunidad α, responsable de la unión con la región constante (Fc) de la IgE, una subunidad β y dos subunidades γ. Tanto la cadena β como las cadenas γ contienen en su porción intracelular ITAM, las cuales se fosforilan luego del entrecruzamiento de dos complejos IgE-FcεRI a través de las proteínas LYN, FYN y SYK, las cuales amplifican la señal y fosforilan LAT (del inglés *Linker for Activation of T cells*, o molécula de unión para la activación de linfocitos T), lo que favorece la formación del complejo GADS-SLP76-PLCγ (del inglés *Growth-Factor-Receptor-Bound Protein 2 Related ad Aptor Protein-SH2-Domain-Containing Leukocyte Protein of 76 kDa-PhospholipaseCγ*). El resultado de esta unión es la activación de la fosfolipasa C, la cual degrada los fosfolípidos de la membrana celular en diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP_3).

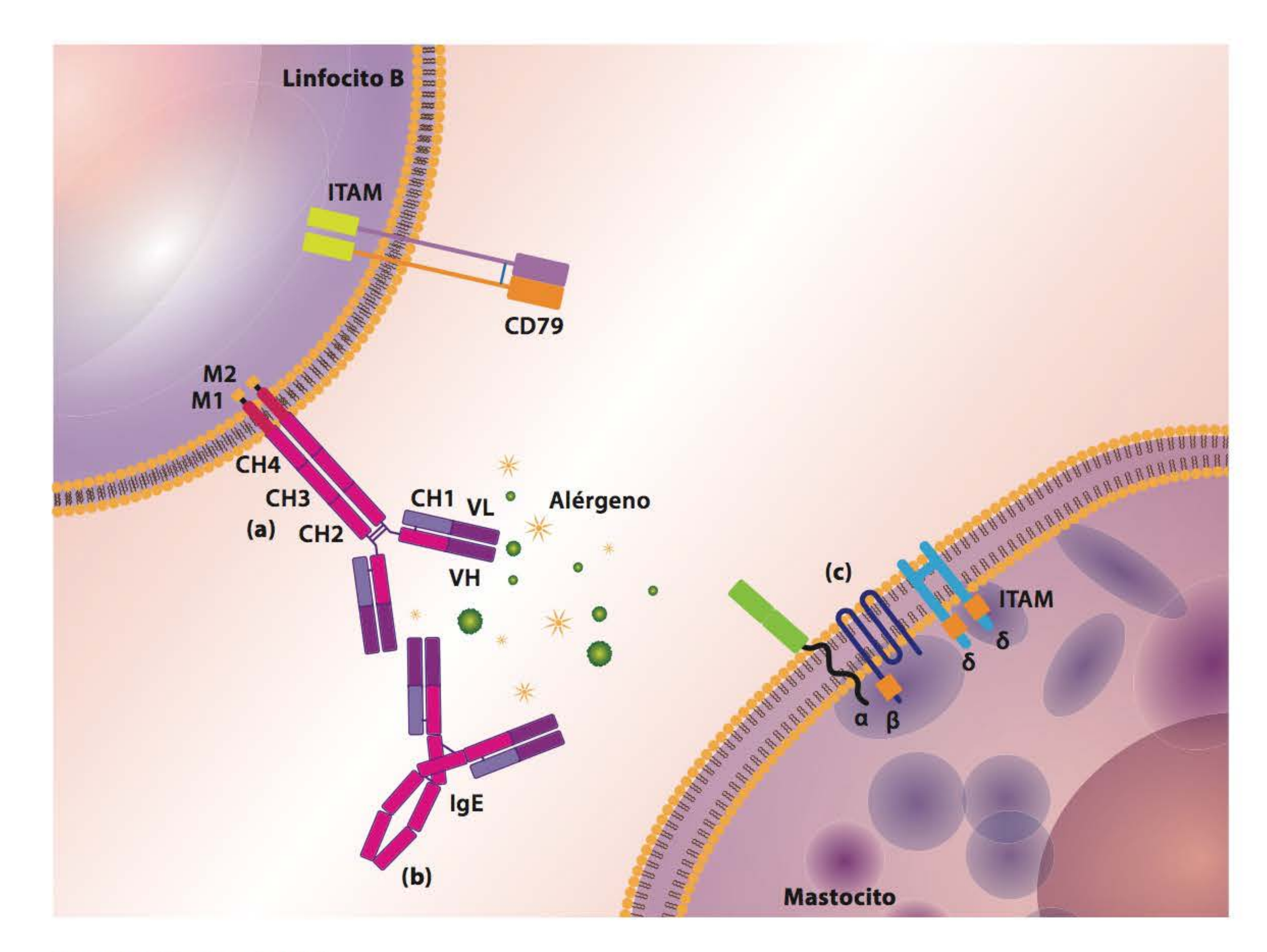


Figura 18-2. Estructura de la IgE
La IgE puede ejercer funciones de receptor en el linfocito B (a), o bien encontrarse en forma soluble (b). El receptor de alta especificidad para la IgE (FcεRI) se localiza en la superficie de las membranas de basófilos, eosinófilos y mastocitos (c), es un complejo tetramérico que contiene a los ITAM y se compone de una subunidad α, una subunidad β y dos subunidades γ.

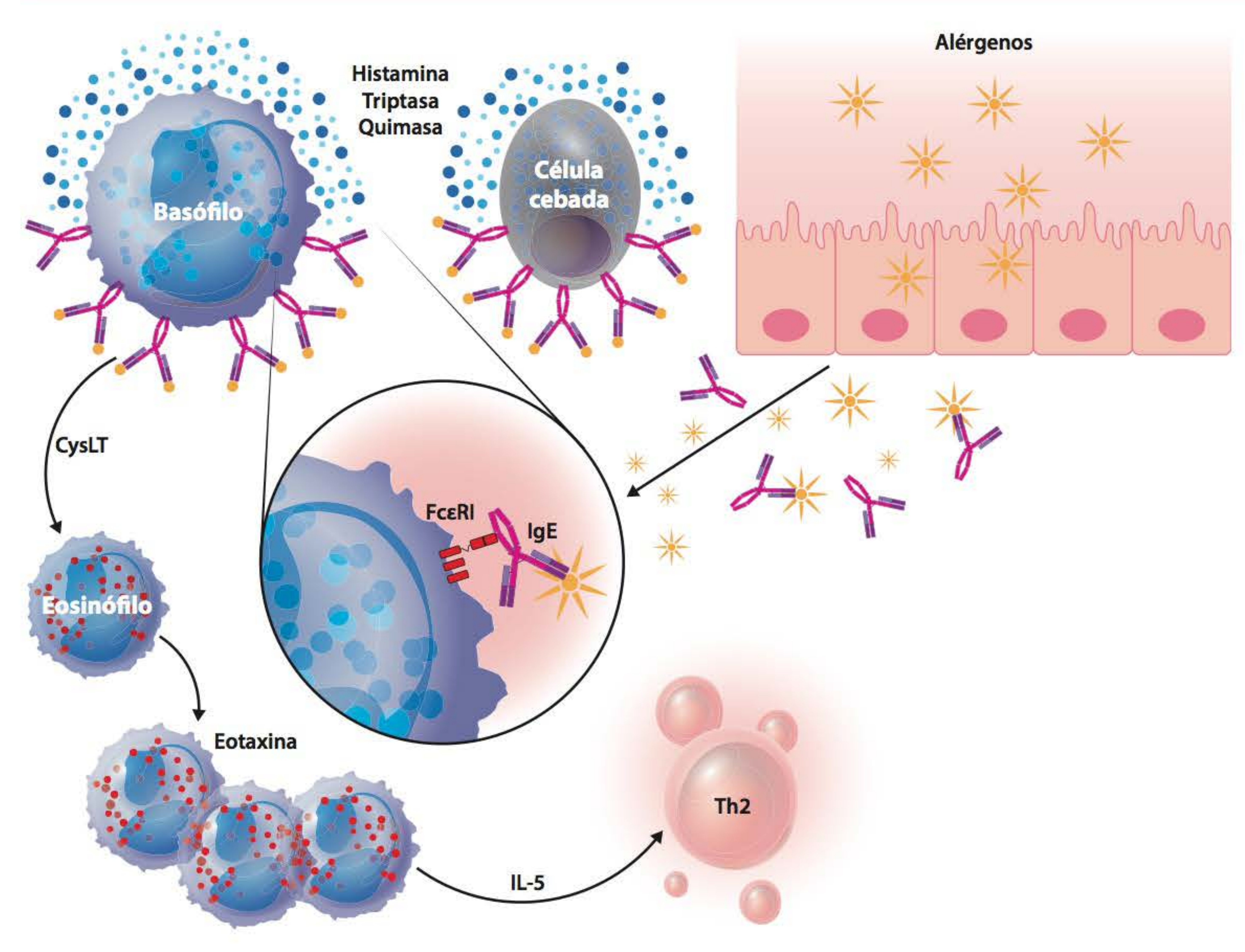


Figura 18-3. Fase efectora
La fase inicial se lleva a cabo mediante la unión del alérgeno a la IgE acoplada al receptor de alta afinidad en la membrana de las células cebadas y basófilos (células sensibilizadas). La unión induce la degranulación de las células y la liberación de mediadores preformados, especial histamina, que son los responsables de los síntomas de aparición temprana. La fase tardía se caracteriza por la acción de los eosinófilos, que inicialmente son estimulados por mediadores sintetizados *de novo* por los basófilos y las células cebadas: los cisteinil-leucotrienos (CysLT). Los eosinófilos producen sustancias quimiotácticas, sobre todo eotaxina, para aumentar la migración de estas células.

Éste induce la salida del Ca^{2+} intracelular del retículo endoplásmico. La depleción de las reservas intracelulares de Ca^{2+} estimula la apertura de los canales para este elemento, lo que permite su entrada desde el espacio extracelular hacia el citosol. Esto propicia un cambio en la polaridad de la membrana de las vesículas de mastocitos, basófilos y eosinófilos, y produce la liberación de mediadores preformados como histamina. Por otra parte, la activación a través de FcεRI puede inducir la activación de las MAPK y, por esta vía, activar la PLA_2 (fosfolipasa A_2). La PLA_2 rompe al ácido araquidónico y genera eicosanoides, que son mediadores *de novo* e incluyen las prostaglandinas (PGE2) y leucotrienos (LTB4, LTC4), entre otros mediadores lipídicos (Figura 18-4). La síntesis de FcεRI es inducida por IgE.

Existe otro tipo de receptor para la IgE con menor afinidad, denominado FcεRII o CD23, el cual se localiza en una amplia gama de células, entre éstas linfocitos B, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas foliculares y células epiteliales intestinales. El CD23 es un receptor que pertenece a la familia de las lectinas, lo cual le brinda la propiedad de identificar la IgE, además de interaccionar con algunas integrinas, por ejemplo $\alpha_M\beta_2$, $\alpha_X\beta_2$, $\alpha_V\beta_3$ y $\alpha_V\beta_5$. Se ha involucrado la expresión de CD23 en células del epitelio intestinal con el paso del antígeno del lumen a la lámina propia. La síntesis de CD23 es inducida por IL-4 e IL-13 y puede existir en forma soluble. Se sabe poco acerca de la transmisión de señales a través de este receptor; sin embargo, se cree que su forma soluble favorece una regulación negativa de la síntesis de IgE cuando el reconocimiento del Ag también está mediado por CD21.

Entre los mediadores implicados en la fase efectora se encuentra la histamina, una amina hidrofílica vasoactiva, que se encuentra contenida en los gránulos de los mastocitos basófilos y eosinófilos. La liberación

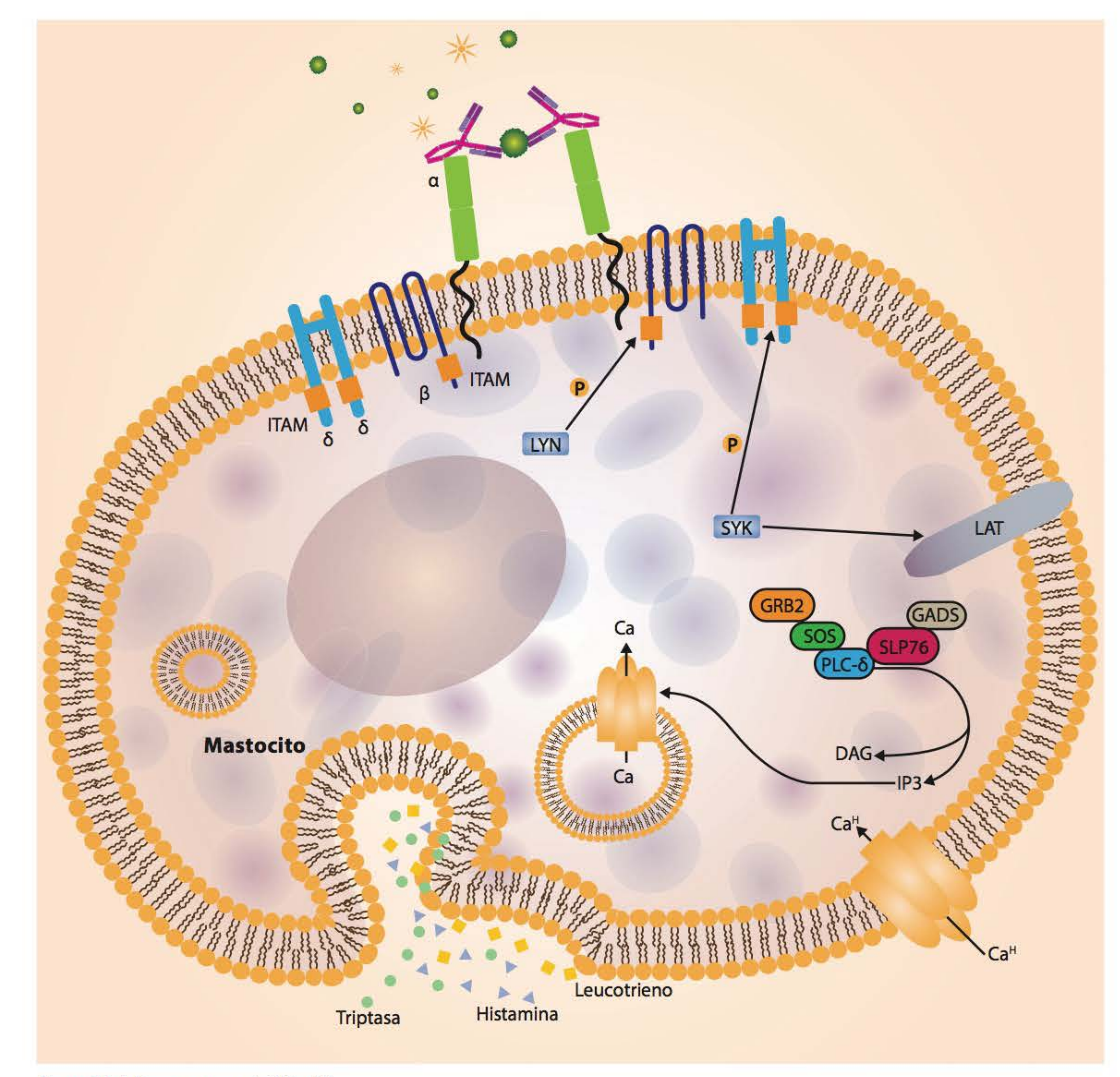


Figura 18-4. Receptor para IgE (FcεRI)
El FcεRI está conformado por un complejo tetramérico constituido por una subunidad α, responsable de la unión con la región Fc de la IgE, una subunidad β y dos subunidades γ, las dos primeras contienen las regiones donde se localizan los ITAM. El entrecruzamiento de los FcεRI induce la activación celular y propicia un cambio en la polaridad de la membrana de las vesículas de mastocitos, basófilos y eosinófilos, lo que induce la liberación de mediadores preformados, como la histamina, y de otras moléculas sintetizadas *de novo*.

de histamina depende directamente del entrecruzamiento de FcεRI y FcεRII inducido por la IgE al reconocer el Ag; los efectos de la histamina dependen de sus receptores (H1, H2, H3 y H4) los que están acoplados a proteína G. El receptor H1 es el más relacionado con las manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad tipo I; se encuentra ampliamente distribuido en la mucosa de la vía aérea, el sistema nervioso, el músculo liso intestinal y el vascular. La histamina activa las terminaciones nerviosas sensoriales para inducir una inflamación local que, junto con la sustancia P, produce una inflamación neurogénica caracterizada por vasodilatación, extravasación del plasma hacia el espacio extracelular, incremento en la adhesión de leucocitos y plaquetas e inducción de la degranulación de mastocitos adyacentes al sitio de activación.

Otros mediadores son la heparina liberada por los mastocitos, que activa el factor XII del sistema de coagulación cuando se encuentra en el plasma y favorece la formación de bradicinina, lo que activa el sistema kalicreína-kinina. La bradicinina es un potente vasodilatador local que actúa de forma paracrina y ejerce su función posterior a la interacción con su receptor (receptor de bradicinina B2), que se

encuentra acoplado a proteínas G y se expresa en células endoteliales. La 5-hidroxitriptamina, comúnmente llamada serotonina, es un neurotransmisor con potentes efectos sobre el estado de ánimo y la cognición; esta proteína es sintetizada en su mayoría por mastocitos, plaquetas y células neuroendocrinas intestinales; es capaz de inducir la hipertrofia y contracción del músculo liso vascular. Por su parte, la betatriptasa es una proteasa concentrada en los gránulos de los mastocitos y basófilos; es capaz de activar la vía del complemento, la coagulación y la kalicreína-kinina al inducir extravasación del líquido hacia el espacio intersticial, lo que produce angioedema e hipotensión.

Algunos mediadores involucrados en esta respuesta inflamatoria son los leucotrienos (LT). Estas proteínas derivadas del metabolismo del ácido araquidónico deben su nombre a que su descubrimiento se llevó a cabo en los leucocitos; su estructura química está conformada por tres enlaces dobles conjugados. En este proceso, el ácido araquidónico se convierte en ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico y leucotrieno A4 por acción de la enzima 5-lipooxigenasa; luego es hidrolizado por la enzima LTA4 hidrolasa (LTA4H) y forma LTB4 que, al ser conjugado por el leucotrieno C4 sintasa dependiente de Ca^{2+} (LTC4S), forma LTC4. El LTC4 puede entonces ser degradado por enzimas citoplasmáticas, lo que modifica su conformación, y se transforma en LTD4 y LTE4. Las acciones biológicas de los leucotrienos sólo se ejercen si están acoplados a los receptores cystenil-leucotrieno tipos 1 y 2 (CYSLTR1 y CYSLTR2). Los receptores de leucotrienos están acoplados a proteínas G y cuando se activan inducen broncoconstricción, permeabilidad vascular, aumento en la secreción de moco, reclutamiento de eosinófilos e hipertrofia de músculo liso, además de deposición de colágeno en la pared bronquial. Otros mediadores *de novo* son las citocinas TNF-α y β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-1β e IL-13, que favorecen el estado inflamatorio y la respuesta tipo Th2.

Fase efectora tardía

La fase efectora tardía se desarrolla de seis a nueve horas después de la exposición con el alérgeno; se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias como eosinófilos, basófilos y linfocitos T a consecuencia de la liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa) y mediadores *de novo* (leucotrienos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas), lo que da como resultado el incremento de la intensidad de los síntomas clínicos en las enfermedades alérgicas, entre éstos la congestión nasal en la rinitis alérgica.

En las mucosas, el reclutamiento de las células inflamatorias en el sitio de reexposición antigénica genera una acumulación característica de eosinófilos en la lámina propia. Para que esto suceda, los mediadores liberados por los mastocitos actúan sobre las células endoteliales y en las vénulas poscapilares para promover la expresión de la molécula de adhesión vascular celular (VCAM) y E-selectina; ambas moléculas facilitan la adhesión de los leucocitos circulantes a las células endoteliales. Aunque los leucotrienos son capaces de iniciar el reclutamiento, no son los únicos participantes en este proceso, llamado quimioatracción. La movilización celular de eosinófilos incluye interacciones complejas coordinadas por una amplia gama de mediadores bioactivos denominados quimiocinas; ejemplo de éstas son CCL11 (eotaxina) y CCL5 (RANTES), mientras que IL-5 sintetizada por los linfocitos Th2 promueve la infiltración de la mucosa por los eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos T y macrófagos. IL-5 actúa en conjunción con IL-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMC-SF) en la diferenciación de estos elementos celulares en la médula ósea (Figura 18-5).

Las células inflamatorias que se activan durante esta fase liberan sus mediadores, lo que promueve el edema y el daño tisular local, y perpetúa el proceso inflamatorio en forma general. En este momento los mediadores eosinofílicos, como la proteína básica principal (MBP), la proteína catiónica eosinofílica y los propios leucotrienos, causan la mayor parte del daño epitelial (véase la Figura 18-3).

Células que participan en la hipersensibilidad tipo I

Basófilos

Los basófilos tienen un papel relevante en la patogénesis de los procesos alérgicos mediados por la hipersensibilidad tipo I; en algunos casos, la evaluación de su actividad *in vitro* se realiza con la prueba BAT (por sus siglas en inglés *Basophil Activation Test*). Esta prueba es de suma importancia para el diagnóstico de la alergia a medicamentos o alimentos. El incremento en el número de basófilos se relaciona en forma indirecta con la biota residente en las mucosas y de modo directo con los niveles de IgE; su vida media en la sangre periférica es de cerca de dos días, de ahí la importancia del recambio continuo celular

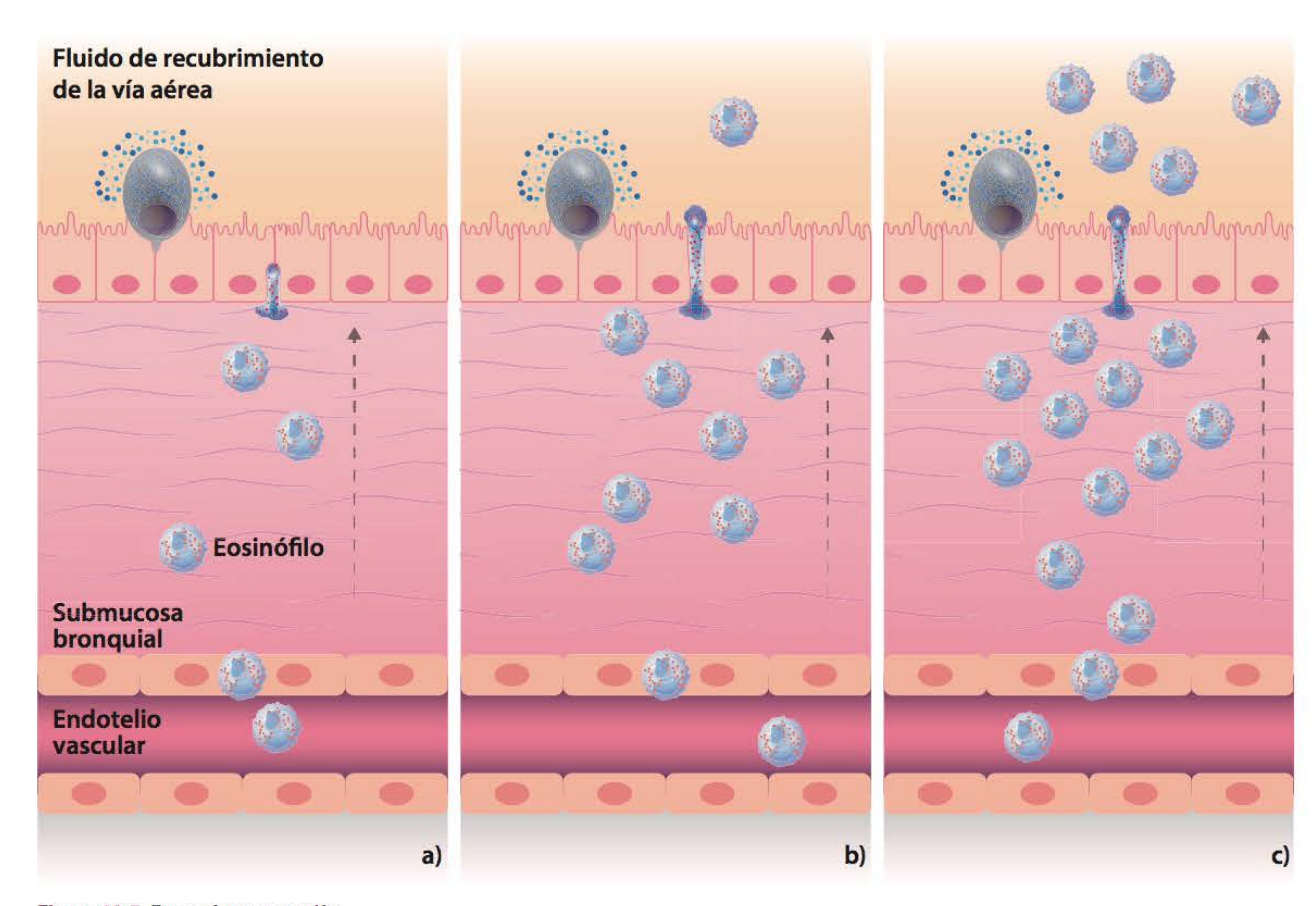


Figura 18-5. Fase efectora tardía
Reclutamiento eosinofílico en la vía aérea de pacientes asmáticos: a) basal, b) a las seis horas y c) 24 horas después de la exposición al alérgeno. Los eosinófilos migran hacia la submucosa bronquial 6 horas después de realizar la exposición controlada al alérgeno (reto); transcurridas las 24 horas migran hacia el fluido del recubrimiento de la vía aérea.

que involucra otros factores estimulantes como la IL-3 y la TSLP (linfopoyetina estromal tímica). Esta última da lugar a un tipo de basófilos que puede ser activado por una vía independiente a la IL-13/IgE y participar en procesos patológicos en los que la terapia antialérgica convencional no tiene un efecto evidente. El mecanismo de activación más estudiado en los basófilos involucra al FcεRI, y su resultado final es la liberación de mediadores preformados y *de novo*.

Eosinófilos

Al igual que la mayoría de las células que participan en los procesos alérgicos, los eosinófilos derivan de un progenitor mieloide pluripotencial. Estas células mieloides expresan en su superficie el marcador $CD34^{+}IL\text{-}5R\alpha^{+}$, así como el factor de transcripción GATA. La producción de eosinófilos por la médula ósea es mayor en presencia de IL-3, GM-CSF e IL-5; esta última es la más importante y específica para este objetivo. En cuanto a su maduración es necesaria la expresión concomitante de C/EBPα, PU.1 y, en menor grado, de GATA1. Los eosinófilos pueden ser diferenciados macroscópicamente por tener un núcleo bilobulado y abundantes gránulos en su citoplasma, además de la variedad de marcadores de superficie celular que poseen, como CD4 en baja densidad, CD16, CD28, IL-5Rα (CD125), Siglec-8, EMR1 y FcεRIα. Los marcadores de superficie celular que participan en el reclutamiento y la activación de los eosinófilos son CRTH2 (CD193), receptor de C3a, CysLT1, receptor del factor activador de plaquetas y receptor tipo 2 de prostaglandina D2; también presentan receptores inhibidores que regulan la activación y la sobrevida de estas células y que están ampliamente estudiados, como Siglec-8 y CD300a.

Los eosinófilos producen una amplia gama de mediadores que pueden producir diversos mecanismos biológicos; entre estos mediadores se encuentran: leucotrienos C4, factor activador de plaquetas y eotaxinas, lo mismo que las cuatro proteínas catiónicas contenidas en sus gránulos: proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica eosinófila (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y peroxidasa eosinófila. Éstas causan daño significativo a los

tejidos cuando se secretan. Los eosinófilos también pueden secretar múltiples citocinas, entre las que destacan IL-4 e IL-13 (tipo Th2), IFN-γ (tipo Th1) y TGF-β.

Mastocitos

Los mastocitos o células cebadas son células que participan en la regulación de procesos inflamatorios alérgicos, remodelación de tejidos y de defensa del huésped. Tienen una distribución tisular generalizada y se localizan sobre todo en la interfaz entre el huésped y el ambiente, en los lugares de potencial contacto con patógenos, como la piel, la mucosa respiratoria y digestiva, exactamente en el tejido conectivo de estos órganos, además de que está circundando los vasos sanguíneos. Su ontogenia es similar a la del basófilo; su incremento en número, así como su estimulación, sobrevida y maduración, depende de la IL-13. Las respuestas de las células cebadas se rigen por su amplia gama de receptores de la superficie celular que regulan la liberación selectiva de mediadores. Tras su activación, por medio del (FcεRIα) y otros mecanismos, como receptores para quimiocina 2 (CCR2), los mastocitos liberan mediadores preformados de sus gránulos (por lo general en un lapso de pocos minutos después de la activación) y una amplia gama de factores de crecimiento (triptasa, quimasa, citocinas y quimiocinas) durante un periodo más largo, aunque también pueden ser activados por otros estímulos, que incluyen citocinas y TLR, para liberar en forma selectiva citocinas y quimiocinas en ausencia de degranulación.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA

El sistema inmunológico usa mecanismos para proteger al huésped contra patógenos potencialmente peligrosos; con tal fin mantiene un estado de tolerancia a los antígenos exógenos inocuos y a los autoantígenos. La desregulación de estos mecanismos conlleva la pérdida de la tolerancia y, en consecuencia, el desarrollo de entidades patológicas como cáncer, autoinmunidad y alergia.

Tolerancia y alergia

La tolerancia central es el principal mecanismo para establecer el repertorio de los linfocitos T mediante los mecanismos de selección positiva y negativa; sin embargo, el mecanismo de deleción tímica de los linfocitos T autorreactivos es incompleto. Para ello, el sistema inmunológico ha desarrollado mecanismos de tolerancia periférica que ocurren en los órganos linfoides, lo que provee la seguridad necesaria para prevenir respuestas inmunológicas aberrantes.

La tolerancia periférica está regulada por mecanismos intrínsecos y extrínsecos de las células. Los mecanismos intrínsecos incluyen la anergia de los linfocitos T, el sesgo de fenotipo y la apoptosis, mientras que los mecanismos extrínsecos incluyen la acción de los linfocitos Treg y las citocinas supresoras, en especial IL-10 y TGF-β y las APC. El desbalance de las respuestas a las citocinas tipos Th1 y Th2 no es la única causa de alergia, ya que la tolerancia celular a los antígenos ambientales, por lo regular inocuos, es crucial para montar las respuestas inmunológicas adecuadas y evitar la alergia (Figura 18-6).

Citocinas reguladoras

La IL-10 es la principal citocina reguladora implicada en la modulación fisiológica de la respuesta inmunológica y la tolerancia de los linfocitos T. Muchas líneas de evidencia indican que el estado de tolerancia de los linfocitos T alérgeno específicos está asociado con la presencia de esta citocina. El origen celular de la IL-10 fue demostrado en poblaciones de linfocitos T específicos y en linfocitos T activados $CD4^+CD25^+$, así como en monocitos y linfocitos B. Se ha propuesto que los linfocitos T $CD4^+$ alérgeno específicos productores de IFN-γ, IL-4 e IL-10 se asemejan a los linfocitos Th1, Th2 y Tr1, respectivamente. Los individuos sanos y los alérgicos exhiben los tres subtipos, pero en diferentes proporciones. En individuos sanos los linfocitos Tr1-*like* representan el subtipo dominante para alérgenos ambientales comunes, mientras que una mayor cantidad de linfocitos T alérgeno específicos secretores de IL-4 (Th2-*like*) se encuentra en individuos alérgicos. La IL-10 no sólo induce tolerancia en los linfocitos T, también es un potente supresor de la IgE total y la IgE alérgeno específica, a la vez que de forma simultánea incrementa la producción de IgG4.

El TGF-β es producido durante la estimulación antigénica de los linfocitos T y regula en forma negativa la respuesta de estas mismas células, lo que le confiere una función autocrina regulatoria; asimismo, desempeña un papel significativo para inhibir la proliferación de células alérgeno específicas y en la inducción de tolerancia. Además, la producción de IgA es inducida por esta citocina, lo que regula la tolerancia inmunológica en mucosas.

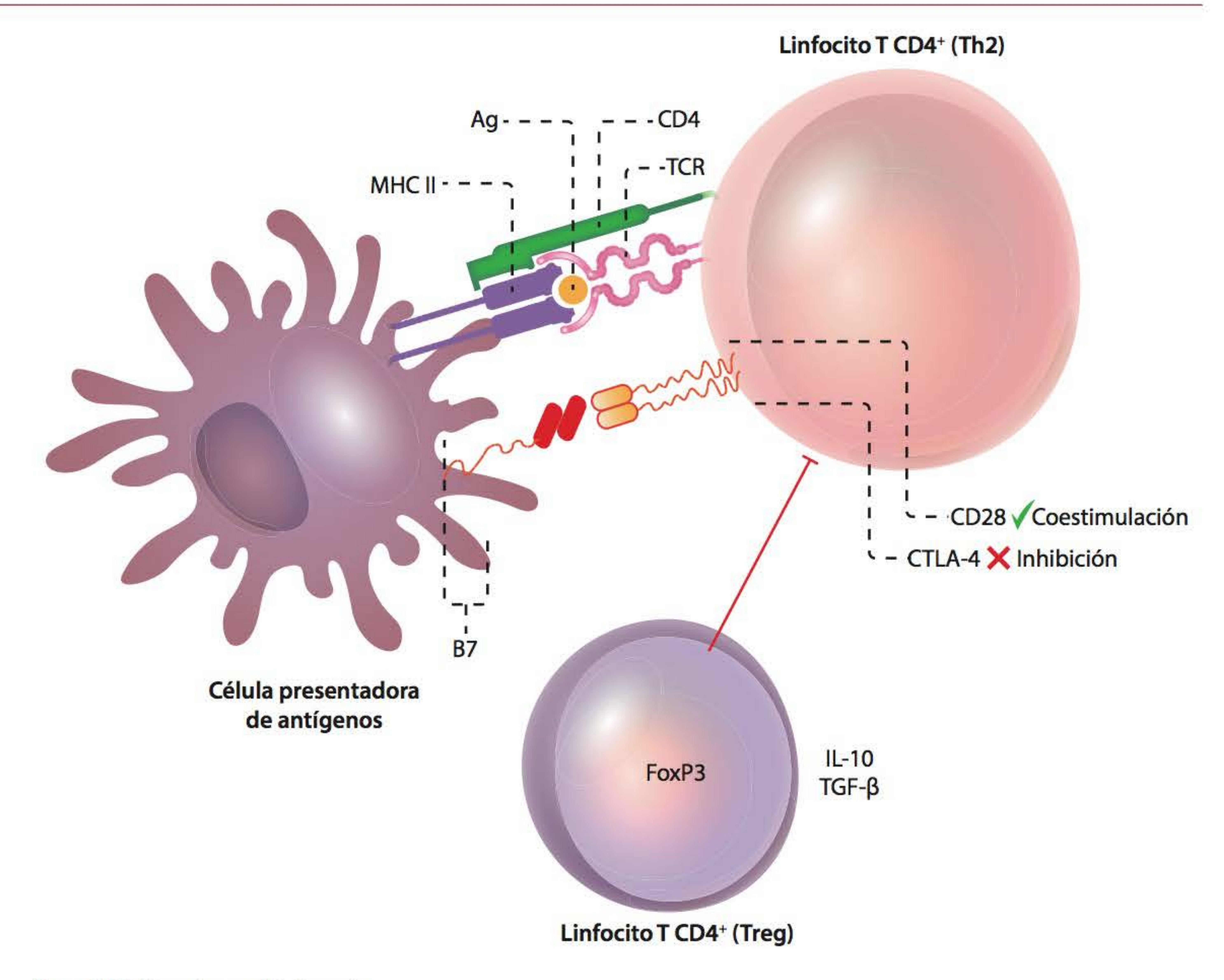


Figura 18-6. Mecanismos de tolerancia
Los mecanismos de tolerancia están mediados principalmente por la acción de citocinas, como el TGF-β e IL-10, que son producidas por los linfocitos Treg y otras estirpes celulares. También participan mecanismos de inhibición de la activación celular que sustituyen la coestimulación durante la presentación del antígeno. La unión de B-7 con CD28 genera coestimulación, lo que permite la activación de los linfocitos T; en cambio, la unión de B-7 con moléculas inhibitorias, como CTLA-4, impide la activación celular a pesar de que se llevó a cabo la presentación del antígeno.

Linfocitos Treg naturales e inducidos

Los linfocitos Treg CD25+ se requieren para mantener la tolerancia. Se identificaron por primera vez en ratones y más tarde en humanos; el factor de transcripción necesario para su función y generación es Foxp3. Los linfocitos Treg naturales (nTreg) se desarrollan en el timo y pueden expandirse en la periferia ante la exposición al antígeno. Los linfocitos Treg inducidos (iTreg) se generan por la exposición al antígeno y bajo la influencia del TGF-β. Ambos tipos pueden inhibir la hipersensibilidad de la vía aérea inducida por al alérgeno mediante mecanismos dependientes de IL-10 o por la inhibición de la presentación antigénica por las células dendríticas. El número de linfocitos Treg CD25+ que inhiben la respuesta patológica inducida por un alérgeno puede aumentar durante la infección gastrointestinal por nemátodos, lo que sugiere que éste pudiera ser un mecanismo infeccioso inhibitorio del desarrollo de la alergia. Lo que está bien documentado hasta el momento en estudios observacionales a largo plazo es que la incidencia de las infecciones es inversamente proporcional al desarrollo de alergia y asma, lo que puede estar mediado por la generación y/o expansión de los linfocitos Treg durante los procesos infecciosos. Sin embargo, se requiere más investigación al respecto para corroborar estas asociaciones.

Hipótesis de la higiene

De acuerdo con la progresión de las enfermedades y el incremento de su incidencia durante la infancia temprana, se propuso la hipótesis de la higiene, descrita por primera vez en 1989 por Strachan. Basado

en estudios epidemiológicos, Strachan sugirió que los cambios en la higiene personal, las mejoras en las comodidades del hogar y la disminución del tamaño de las familias fueron acompañados por un incremento en la prevalencia de enfermedades atópicas, en especial después de la Revolución Industrial. Strachan afirma que las infecciones en edades tempranas podrían ser benéficas y generar protección contra enfermedades infecciosas en un futuro de la vida. Desde entonces, múltiples estudios epidemiológicos han establecido una clara relación entre la adopción de estilos de vida occidentales y el incremento de enfermedades alérgicas.

El desarrollo de las entidades alérgicas no está del todo claro; para que se establezcan se necesitan condiciones genéticas inherentes a los individuos (como en la atopia) y un medio ambiente con amplia diversidad de alérgenos. Esta interacción es dependiente del tiempo y se conoce como fase de sensibilización, la cual consiste en exposiciones recurrentes entre el sistema inmunológico y los antígenos, en el momento en que comienzan la liberación de los mediadores preformados en la hipersensibilidad tipo I y se efectúan sus efectos biológicos. Durante la fase efectora se inicia el desarrollo de los síntomas alérgicos que dependerán del sistema u órgano afectado (p. ej., la presencia de rinorrea, constipación nasal y prurito nasal en el caso de la rinitis alérgica). Los síntomas clínicos persistirán mientras no se administren medidas terapéuticas que tengan como primer objetivo disminuir su intensidad, en especial aquellas relacionadas con la restitución del estado de tolerancia inmunológica, como la inmunoterapia alérgica específica (Figura 18-7).

Las enfermedades alérgicas

Desde el año 2003, la Organización Mundial de Alergia estableció su posición acerca de la nomenclatura clínica sobre los términos hipersensibilidad, atopia y alergia. Se considera como alergia una reacción de hipersensibilidad provocada por mecanismos inmunológicos, mientras que la atopia es la tendencia genética a sintetizar IgE en respuesta a exposiciones ordinarias a alérgenos.

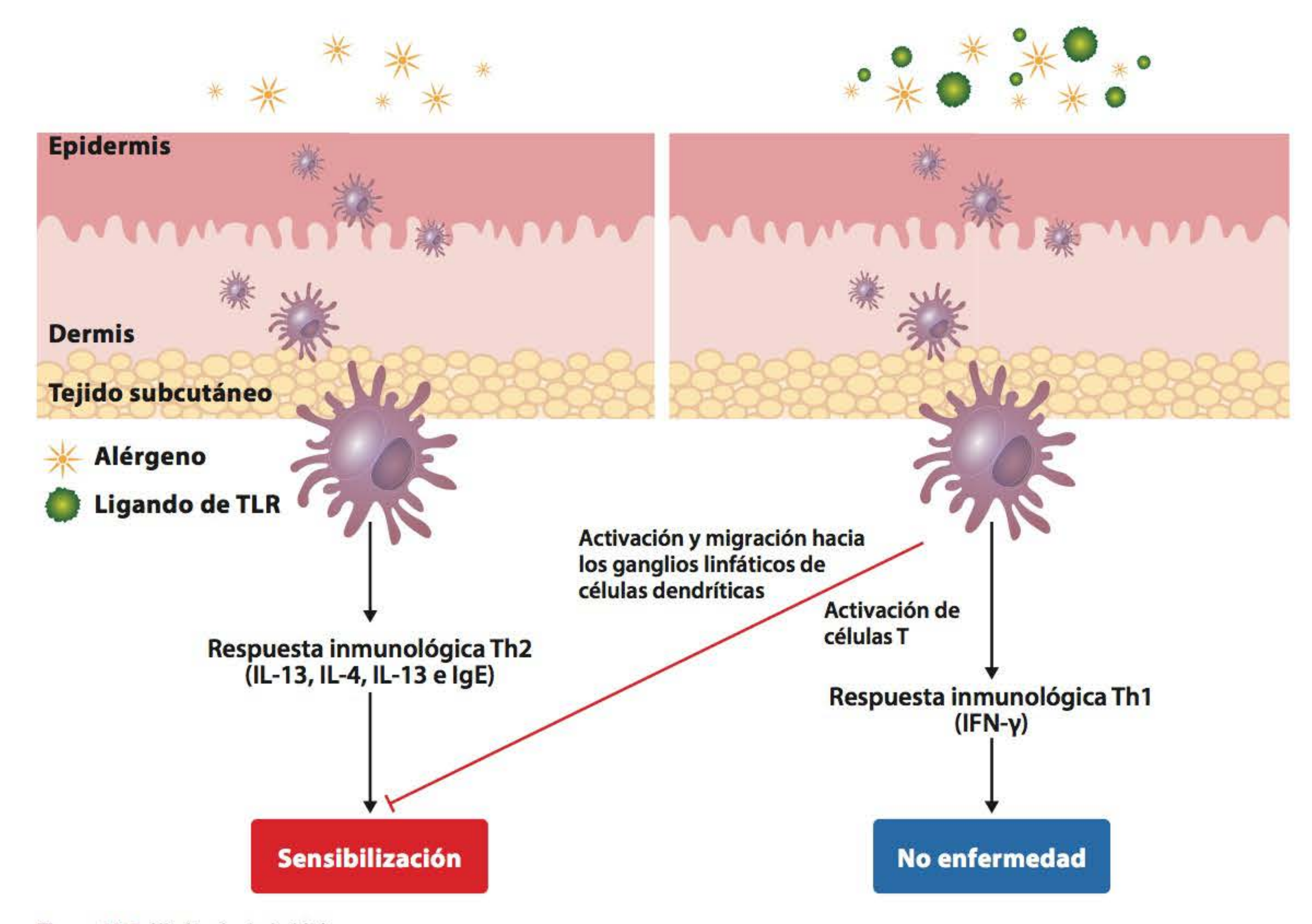


Figura 18-7. Hipótesis de la higiene
Se fundamenta en la estimulación de los TLR por medio de ligandos específicos, los cuales mantienen una respuesta inmunológica Th1. La ausencia del estímulo de los TLR favorece la respuesta Th2.

Marcha atópica

Según se acaba de mencionar, la atopia es el término empleado para definir la predisposición personal y/o familiar de producir anticuerpos IgE y sensibilización en respuesta a agentes ambientales.

El concepto de *marcha atópica* fue desarrollado para describir la progresión de los desórdenes atópicos, desde la dermatitis atópica o eccema en lactantes hasta la rinitis alérgica y el asma en niños. Estimar el riesgo para presentar todas las enfermedades atópicas es complejo y el patrón temporal descrito en la marcha atópica puede no ser una simple progresión, sino el resultado de una fuerte influencia de factores genéticos y ambientales que pudieran explicar el enlace entre el eccema y la aparición tardía de las afecciones respiratorias atópicas. Este concepto tiene sustento tanto en estudios transversales como longitudinales, y se confirma con la revisión de los reportes de prevalencia de cada una de las diferentes enfermedades atópicas a lo largo de la vida, así como en modelos experimentales en ratones.

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad inicial de la marcha atópica; el desarrollo de otros padecimientos mediados por IgE no sólo incluyen trastornos respiratorios (rinitis o asma), ya que también existe asociación epidemiológica con la alergia alimentaria. Algunas de estas enfermedades pueden persistir por años, mientras que otras remiten de forma espontánea con el incremento de la edad (véase Recuadro 18-1).

La DA es una enfermedad muy frecuente, su prevalencia varía de 7 a 30% en los niños y de 2 a 10% en adultos. En las últimas décadas se ha reportado un incremento en esta condición al doble o triple de lo que refieren los indicadores en los países desarrollados. Cerca de 80% de los pacientes con dermatitis atópica tienen un incremento de los niveles de IgE sérica total.

Las enfermedades atópicas tienen diferentes picos de incidencia con respecto a la edad durante la infancia. La DA y la alergia alimentaria tienen mayor incidencia en los primeros dos años de vida; la sensibilización a aeroalérgenos es rara a esta edad. En la infancia tardía, la prevalencia de estas dos enfermedades y la sensibilización a alérgenos de los alimentos disminuye, mientras que la prevalencia de asma, rinitis alérgica y sensibilización a aeroalérgenos aumenta.

Diversos estudios que evaluaron la asociación entre eccema y alergia respiratoria demuestran que a la edad de 5 años, 50% de los niños con DA habrá desarrollado enfermedades alérgicas respiratorias, además de que la intensidad y el control adecuado de la dermatitis atópica son factores predecibles para el desarrollo de asma.

Se ha demostrado que 75% de los pacientes con DA desarrolla rinitis alérgica, mientras que cerca de 50% desarrolla asma. La fisiopatología de los tres padecimientos involucra las citocinas del perfil Th2, que incluyen IL-4, IL-5 e IL-13. Las investigaciones se enfocan en el papel de la DA como el precursor de la aparición futura de los otros padecimientos mediados por IgE.

Se sugiere que el daño de la barrera epidérmica que predispone al eccema es el evento inicial para la marcha atópica. Los estudios con biopsias demuestran que la barrera de la piel presenta daños tanto en las áreas de lesión eccematosa como en la piel clínicamente no afectada. La ruptura de la barrera epidérmica se asocia con un incremento del estrato córneo y de enzimas quimiotrípticas y proteasas que genera una ruptura prematura de los desmosomas. Los irritantes ambientales y otros factores (como el uso de jabones, detergentes y esteroides tópicos) pueden incrementar los niveles de enzimas quimiotrípticas en el estrato córneo. Las proteasas exógenas de los ácaros y el *Staphylococcus aureus* también pueden contribuir en la disfunción y el daño de esta barrera. Las mutaciones en el gen de la filagrina se han considerado como el principal defecto genético en la disrupción de la barrera epidérmica; los polimorfismos de este gen son el principal factor de riesgo para la dermatitis atópica. La pérdida de la función por las mutaciones R501X y 2282 del 4 en el gen de la filagrina también se asocian con el eccema y la ictiosis vulgar. La filagrina tiene la función de incorporar los filamentos de queratina en la piel; por lo tanto, los niveles reducidos o ausentes de esta proteína tienen como consecuencias deficiencias en la queratinización y la hidratación, y una pobre formación de la piel. La barrera epidérmica no está seriamente comprometida en el epitelio nasal o el bronquial, como ocurre en la piel. La filagrina se encuentra expresada en el epitelio nasal cornificado, no así en el transicional o el respiratorio; y aunque las mutaciones de este gen no han demostrado efectos directos en las vías respiratorias superior e inferior, éstas se han asociado con un incremento en el riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica y asma en la presencia de dermatitis atópica.

Rinitis alérgica y asma

La rinitis alérgica (RA) y el asma son consideradas las principales entidades alérgicas. La Organización Mundial de la Salud estima que, en el mundo, 400 millones de personas padecen RA y 300 millones asma.

Recuadro 18-1. Alergia alimentaria

La alergia alimentaria (AA) se define como una reacción inmunológica hacia los alimentos que, por lo general, depende de mecanismos mediados por la IgE. Sin embargo, hay otros tipos de reacciones con mecanismos independientes a esta respuesta que son mediados por las hipersensibilidades tipos III y IV; estas entidades se denominan hipersensibilidades alimentarias no alérgicas.

La alergia alimentaria tradicionalmente se ha enfocado al estudio de cuatro grupos de alimentos: leche, huevo, cacahuate y mariscos. Es una entidad de difícil diagnóstico que suele ser subdiagnosticada por los médicos de primer contacto; su prevalencia difiere del alimento del que se trate, así como de la edad de presentación, y tiende a disminuir con la progresión de la edad. En estudios epidemiológicos realizados en la población de Estados Unidos se demostró que la prevalencia promedio varía según la edad, y que fluctúa de 4.7% durante los dos primeros años de vida hasta 1.2% a los cinco años, y 1.8% en adultos.

La fisiopatología de la enfermedad comparte el mecanismo dependiente de la IgE que interviene en la rinitis alérgica, el asma alérgica y la anafilaxia, pero quizás el evento más trascendente para su desarrollo es la pérdida de la tolerancia inmunológica en las mucosas, la cual se define como la supresión antígeno específica de la respuesta inmunológica celular o humoral. Los mecanismos que forman parte de la tolerancia inmunológica poseen un papel importante, y la pérdida o carencia de cada uno de éstos puede significar el desarrollo de alergia alimentaria.

La principal función del aparato gastrointestinal es la absorción adecuada de elementos nutrimentales; entre otras de sus funciones es un componente esencial del sistema neuroendocrino y es considerado el órgano inmunológico más extenso. A partir del nacimiento, en todo momento el epitelio intestinal está expuesto a gran cantidad de antígenos, desde proteínas nutrimentales hasta toxinas bacterianas.

La mucosa intestinal posee tres cualidades fundamentales. La primera es su integridad; no está completamente desarrollada al nacimiento y alcanza su madurez alrededor de los 18 meses de vida. La importancia de este mecanismo de inmunidad innata radica en que entre cada una de las células hay espacios intercelulares, y la carencia de proteínas relacionadas con las uniones intercelulares, como las ocludinas y claudinas, hace factible la fácil penetración hacia la submucosa de los antígenos y las toxinas. La segunda cualidad es que el epitelio intestinal puede actuar a modo de célula presentadora de antígeno no profesional, con la particularidad de que no expresa moléculas coestimuladoras, lo que contribuye a favorecer el estado de anergia. La tercera cualidad es la síntesis de linfopoyetina tímica estromal, una proteína tipo interleucina 17 que activa la expresión de OX40; esta molécula coestimulatoria tiene un papel en la sobrevida y establece una homeostasis favorable para el desarrollo de las células efectoras de memoria.

La IgA es otro componente de la inmunidad de las mucosas; su función es neutralizar los complejos inmunes o los antígenos, lo que evita su absorción y la progresión de la respuesta inmunológica. La disminución en la síntesis de IgA puede favorecer la ruptura de la tolerancia inmunológica. La producción de IgA está a cargo de las células plasmáticas que se encuentran en las placas de Peyer y su síntesis está regulada en forma directa por la presencia de las bacterias comensales que componen la microbiota intestinal.

Las células dendríticas son, en gran medida, las responsables de la tolerancia inmunológica a los alimentos. La migración hacia el epitelio intestinal de la estirpe tolerogénica depende de la presencia de un microambiente provisto de quimiocinas que son ligandos de CCR7. Ciertos elementos, entre otros el análogo de la vitamina A (ácido retinoico), la expresión de CD103 y la presencia de altas cantidades de TGF-β, favorecen la maduración y el predominio de las células dendríticas tolerogénicas en el epitelio intestinal. Otras características de estas células es su capacidad de inducir la expresión de $Foxp3^+$ en los linfocitos Treg mediante la secreción del interferón tipo I e IL-10.

Hay varias teorías acerca de la tolerancia inmunológica en la mucosa intestinal; una de éstas menciona que la reexposición frecuente y la dosis baja de antígenos alimentarios son necesarias para su inducción. Otra parte fundamental para la inducción de tolerancia radica en la generación de linfocitos Treg que, al igual que las células dendríticas, necesitan un microambiente en altas concentraciones de TGF-β e IL-10 y cuya función es bloquear la respuesta de los linfocitos Th1 y Th2.

Además de los mecanismos inmunológicos antes descritos, cabe destacar un evento de suma importancia en el desarrollo de AA: el fenómeno de sensibilización para los diferentes determinantes alergénicos de los alimentos, denominados panalérgenos. Los panalérgenos son proteínas que comparten secuencias

(Continúa)

Recuadro 18-1. Alergia alimentaria (Continuación)

altamente conservadas entre las diversas especies del reino vegetal y son responsables de reacciones cruzadas entre pólenes y frutos. Hasta el momento se han identificado 28 grupos de estas proteínas que tienen reactividad cruzada entre pólenes y alimentos; por ejemplo, proteínas relacionadas con patógenos, enzimas, proteínas de transporte y proteínas estructurales. Esta propiedad implica que un individuo se puede sensibilizar a un alimento por vía nasal (aérea) y manifestar síntomas orales y digestivos sin haber consumido una fruta, verdura o cereal.

El estudio de panalérgenos se ha enfocado en tres grupos de proteínas: profilinas, proteínas fijadoras de Ca^{2+} (pocalcinas) y proteínas no específicas transportadoras de lípidos (nLTP). La diferencia entre éstas radica en que las dos primeras son sensibles a la degradación por calor, no así las nLTP, lo que explica que haya alimentos que a pesar de ser cocinados (degradados proteínicamente por calor) conservan propiedades alergénicas capaces de sensibilizar a un individuo. Por otra parte, los vegetales o frutos que se consumen *crudos* son responsables de numerosos síndromes alérgicos alimentarios, entre otros el síndrome de alergia oral, el síndrome polen-frutas y la alergia al látex.

El cuadro clínico de las AA es bastante amplio y se puede manifestar en forma de una exacerbación de la sintomatología de otras entidades alérgicas con las que puede coexistir, como rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica; sin embargo, la manifestación más grave de esta entidad es la anafilaxia. La mitad de los eventos de anafilaxia que se atienden en un servicio de urgencias son secundarios a la ingesta de alimentos.

El *gold standard* para el diagnóstico de las AA es un reto doble ciego placebo controlado (RDCPC), que consiste en la administración gradual de proteína del alimento por investigar e inducir en el sujeto manifestaciones alérgicas como eritema, ronchas, rinorrea y prurito oral, entre otras. Sin embargo, debido a la enorme cantidad de alimentos que una persona puede consumir en su vida y, por lo tanto, a la que puede ser alérgico, la prueba diagnóstica sólo se puede aplicar a los alimentos más relacionados con las reacciones alérgicas y de los que se conoce la cantidad de proteína necesaria para inducir dichas reacciones, como leche, huevo, cacahuate y camarón.

Hasta el momento el único tratamiento eficaz para el control de la AA es la restricción de los alimentos que se hayan identificado mediante el RDCPC. Además, se ha propuesto el uso de inmunoterapia alérgica específica para alimentos, cuyo mecanismo de acción aún es teórico y similar al que se aplica contra aeroaérgenos, por lo que no está disponible en la práctica médica habitual.

En la fisiopatología de ambas entidades está involucrada la hipersensibilidad tipo I con sus dos fases: la fase de sensibilización, en la que la exposición a los alérgenos induce la síntesis de IgE, y la fase efectora, que consiste en la degranulación de las células que median las manifestaciones clínicas, las cuales pueden presentarse de forma inmediata en los primeros 20 minutos, o de manera tardía en las cuatro a ocho horas posteriores a la exposición antigénica.

Cuando los mediadores como la histamina, bradicinina, leucotrienos y prostaglandinas actúan a nivel del epitelio respiratorio nasal producen un incremento de la secreción de moco en las células caliciformes, lo que origina constipación nasal y rinorrea profusa habitualmente hialina. El exceso de secreción tiene dos consecuencias; la primera es la disminución del retorno venoso local. Esto impacta en los tejidos locales que, en consecuencia, presentan una coloración violácea en tejidos circunvecinos; por otra parte, estimula el reflejo innato del estornudo con el objetivo de eliminar al estímulo de la vía nasal. Además, la histamina y la bradicinina estimulan las terminaciones nerviosas, con lo que inducen el prurito. En forma clásica se define como rinitis la presencia de estornudos, constipación, rinorrea y prurito nasal por un periodo de 6 semanas.

Cuando la serie anterior de eventos sucede en los pulmones se induce la broncoconstricción del músculo liso, ya que se activan los receptores muscarínicos y colinérgicos en la vía aérea pequeña, así como el aumento en la secreción de moco por las células caliciformes del epitelio bronquial (fenómeno similar a lo sucedido en la RA). El incremento con la deposición de colágeno por los fibroblastos contribuye a disminuir el calibre de la vía aérea; cuando el aire que proviene de la tráquea atraviesa esta vía estrecha en los bronquiolos produce sibilancias, el paciente percibe este fenómeno como la presencia de un

silbido en el tórax. Todo este proceso limita el flujo de aire adecuado en la fase espiratoria de la ventilación, lo que le confiere un patrón obstructivo característico de esta patología. Asimismo, se produce el reflejo tusígeno como un intento de restituir el diámetro original de la vía aérea. Éste es el síntoma cardinal para el diagnóstico de asma. El conjunto de estos mecanismos integran el concepto de hiperreactividad bronquial, el cual no sólo se desarrolla luego del contacto con alérgenos, sino también ante diversos estímulos, como infecciones virales, ejercicio, frío e inclusive la exposición a contaminantes atmosféricos.

Por lo anterior, definir el asma ha sido un reto para todas las especialidades médicas inmersas en su estudio. Esto se debe en especial a la falta de especificidad de los síntomas; hace poco se trató de integrar su definición a partir de la secuencia de los eventos descritos, y se consideró el asma como un padecimiento inflamatorio crónico de la vía aérea que se caracteriza por síntomas variables y recurrentes en asociación con hiperreactividad bronquial. La interacción de estas características determina las manifestaciones clínicas y la gravedad del asma, así como su respuesta al tratamiento.

Desde el año 2001 se describió que existe un vínculo estrecho entre la rinitis alérgica y el asma, ya que ambas entidades coexisten en algunos pacientes después de la adolescencia. El padecer la RA es un factor de riesgo para el desarrollo del asma y, por otra parte, la falta de control de los síntomas de la RA produce el mismo efecto en los pacientes asmáticos. Las estadísticas demuestran que de 19 a 38% de los pacientes con RA padecen asma y de 30 a 80% de los asmáticos padecen RA; estas evidencias han derivado en la teoría de la vía aérea común, debido a que es el mismo epitelio, sus funciones son similares, se ve afectado por los mismos antígenos y la respuesta inmunológica es análoga.

Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica de aparición aguda y potencialmente fatal, que suele desencadenarse por la exposición a sustancias como el veneno de insectos, alimentos o medicamentos. Se produce por mecanismos que involucran a la IgE contra los antígenos de estas sustancias y al receptor de alta afinidad de dicho anticuerpo, presente en los mastocitos y basófilos. De forma menos frecuente, la anfilaxia se produce a través de otro tipo de mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. Hasta hace tiempo estas reacciones se denominaban *reacciones anafilactoides*, término que en la actualidad se encuentra en desuso. Se desconoce la verdadera tasa de ocurrencia para cada uno de los desencadenantes.

Las guías de la Organización Mundial de Alergia para el manejo de la anafilaxia alertan a los profesionales de la salud para identificar los factores que incrementan el riesgo de anafilaxia grave o fatal. Estos factores incluyen los extremos de la vida en cuanto a la edad; las enfermedades concomitantes (asma, enfermedades cardiovasculares y mastocitosis, entre otras), y la medicación concomitante, como bloqueadores betaadrenérgicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las enfermedades psiquiátricas (como la depresión), el uso de etanol, los medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central o el empleo de drogas afectan de modo potencial el reconocimiento de los síntomas y los factores desencadenantes. Existen cofactores que pueden amplificar los episodios de anafilaxia, entre éstos el ejercicio, las infecciones agudas, la fiebre, el estrés emocional y el estado premenstrual.

Los estudios en modelos murinos han demostrado dos vías que desencadenan la anafilaxia. Una *vía clásica*, mediada por IgE, FcεRI, mastocitos, histamina y el factor activador de plaquetas (PAF), y una *vía alterna*, mediada por IgG, FcγRIII, macrófagos y PAF. La primera requiere menor cantidad de antígeno y de anticuerpos en comparación con la segunda; sin embargo, esto se modifica por la intervención de anticuerpos IgG que previenen la anafilaxia mediada por IgE mediante la captura de antígenos antes de unirse a la IgE acoplada a los mastocitos. Otros estudios en ratones también han demostrado que la gravedad de la anafilaxia se incrementa por el óxido nítrico que se produce por la acción de la enzima endotelial óxido nítrico sintetasa, así como por la IL-4 e IL-13. Por el contrario, la gravedad disminuye por un incremento endógeno de la estimulación de receptores betaadrenérgicos y de receptores que contienen ITIM, los cuales inhiben las fosfatasas de tirosina (Figura 18-8).

Aunque tradicionalmente se ha considerado la histamina como el principal mediador en la patogénesis de la anafilaxia, existe una amplia variedad de mediadores que están implicados en modelos animales y en humanos. Entre los mediadores descritos se encuentran aquellos que son liberados por los basófilos y mastocitos (p. ej., histamina, triptasa y quimasa); las citocinas y quimiocinas sintetizadas *de novo*, como TNF-α, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9 e IL-13; los mediadores derivados de lípidos (PAF, prostaglandina D2, leucotrieno B4, cistenyl leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4); los productos del complemento (anafilatoxinas C3a, C4a y C5a); los productos del sistema de activación de contacto, que incluyen la bradici-

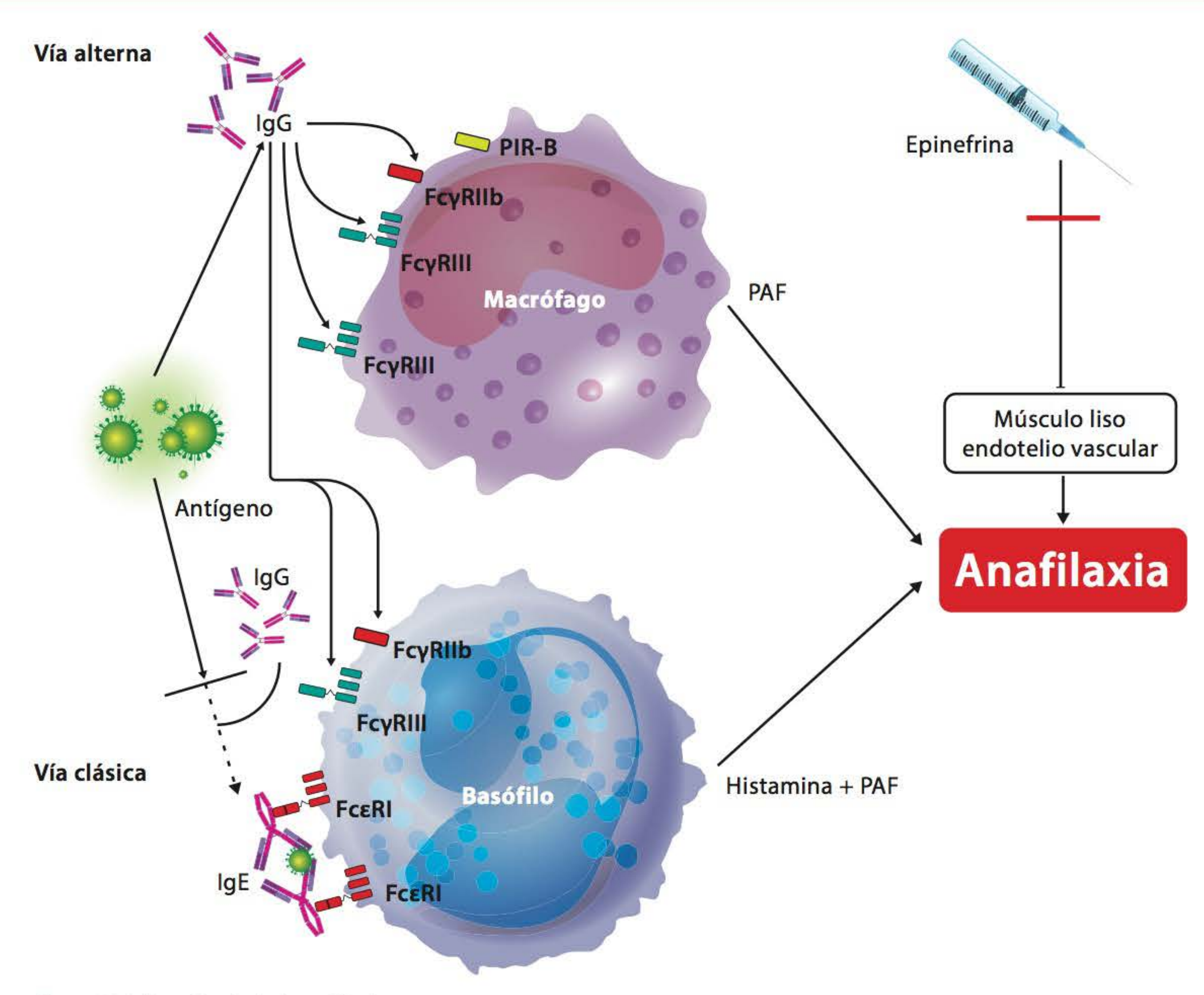


Figura 18-8. Patogénesis de la anafilaxia
Las dos vías descritas confluyen en la relajación del músculo liso y la acción sobre el endotelio vascular. La célula efectora de la vía alterna es el macrófago y el IgG es el anticuerpo responsable, mientras que en la vía clásica participan el basófilo y el mastocito, y la IgE es el anticuerpo responsable de la activación.

nina, y una variedad de productos de la activación eosinofílica.

Debido a que la anafilaxia es por lo general un evento no anticipado que pone en peligro la vida y requiere manejo de urgencia, el papel de estos mediadores en humanos ha sido difícil de definir. Además, algunos mediadores y sus mecanismos identificados en modelos animales pueden no ser relevantes en la anafilaxia humana. Los mediadores liberados son responsables de los signos y síntomas que se presentan de forma variable y afectan el tracto respiratorio, como el edema laríngeo y el broncoespasmo; el sistema cardiovascular (la hipotensión, el síncope y las arritmias); la dermis y epidermis (urticaria y angioedema), lo mismo que el tracto gastrointestinal (náusea, vómito y diarrea).

La histamina estimula la vasodilatación, la permeabilidad vascular, la frecuencia cardiaca, la contracción cardiaca y la secreción glandular. La prostaglandina D2 actúa como broncoconstrictor, vasoconstrictor pulmonar y coronario, y vasodilatador periférico. Los leucotrienos y el PAF incrementan la broncoconstricción y la permeabilidad vascular. El TNF-α activa los neutrófilos, recluta otras células efectoras e incrementa la síntesis de quimiocinas; también actúa como un mediador de fase tardía con otras citocinas y quimiocinas, lo que genera en algunos casos una respuesta bifásica o retardada.

Los factores no inmunológicos activan los mastocitos por mecanismos aún no entendidos por completo, que incluyen el ejercicio, la exposición al aire frío o al agua fría, la radiación, el etanol, los constituyentes del veneno de insectos, los medios de contraste o algunos medicamentos, como los opioides y la vancomicina. Son pocos los agentes que potencialmente actúan por más de un mecanismo, por ejemplo el veneno de insectos, el medio de contraste y ciertos medicamentos.

De manera independiente del tipo de mecanismo desencadenante y el tipo de receptor estimulado, el FcεRI u otros tipos de receptores (p. ej., los acoplados a proteína G o TLR), los mastocitos y basófilos juegan el papel más importante en el inicio y la amplificación de la reacción alérgica aguda; una vez que son activados, su respuesta está regulada por el balance positivo y negativo de moléculas intracelulares que incluyen las tradicionales cinasas y fosfatasas (Figura 18-9).

Métodos diagnósticos en las enfermedades alérgicas

Prueba cutánea

Un método eficaz para el diagnóstico de la rinitis alérgica y el asma alérgica consiste en reproducir el fenómeno de la hipersensibilidad tipo I bajo condiciones controladas, objetivas y seguras para los pacientes; ejemplo de ello son las pruebas cutáneas y los retos nasales y bronquiales con aeroalérgenos.

Las pruebas cutáneas son el método estándar utilizado en todo el mundo para valorar de forma objetiva la sensibilización a alérgenos mediada por una respuesta dependiente de IgE; mediante la prueba cutánea se identifican los posibles agentes causales en sujetos con síntomas sugestivos de alergia; es una prueba rápida, reproducible, segura y posee un valor predictivo positivo de 90% y negativo de 87%. Cuando se obtiene una respuesta positiva en ausencia de síntomas carece de relevancia clínica.

La prueba consiste en la aplicación de alérgenos modificados en forma química, llamados alergoides, para su uso en humanos. Con una lanceta de polipropileno se coloca una pequeña gota del extracto alergénico a evaluar y después se incide a 15 grados sobre la epidermis manteniendo la exposición del antígeno por cerca de 2 minutos sobre la piel. Ya que se considera que es un mecanismo dependiente de la hipersensibilidad tipo I, en un lapso no mayor a 15 minutos se observa la generación de ronchas en caso de que el paciente demuestre sensibilidad a estos antígenos (Figura 18-10).

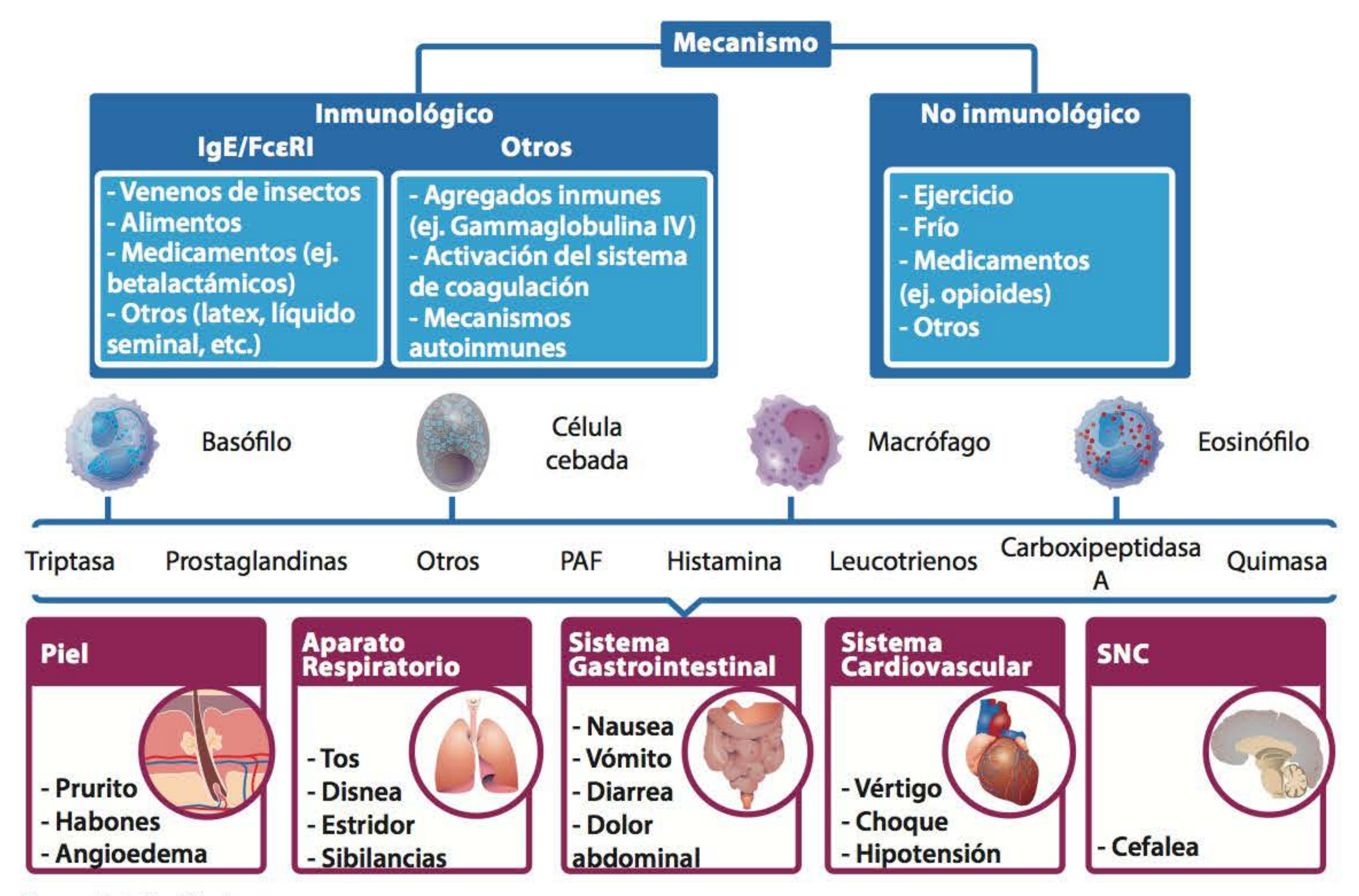


Figura 18-9. Anafilaxia
La presencia de datos de choque, principalmente hipotensión, no es indispensable para diagnosticar un cuadro de anafilaxia. La identificación oportuna de los síntomas permite el tratamiento inmediato con epinefrina. SNC (Sistema nervioso central).

Recuadro 18-2. Anafilaxia y su importancia clínica

La anafilaxia es una reacción sistémica potencialmente fatal. En forma independiente del mecanismo que la desencadene (mediada o no por IgE), el rápido reconocimiento clínico y un oportuno y adecuado tratamiento son fundamentales para prevenir un desenlace catastrófico que puede terminar en la muerte del paciente.

Con base en las guías americana, europea y de la Organización Mundial de Alergia, el Consenso Internacional en Anafilaxia propuso que la definición correcta para el uso clínico por los profesionales de la salud del concepto de anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad intensa, generalizada o sistémica, con potencial de ser fatal. Es importante recalcar que ninguna organización incluye la palabra *choque* en sus definiciones; el término correcto *anafilaxia* se prefiere al de choque *anafiláctico*, debido a que el choque no está necesariamente presente en los pacientes con anafilaxia.

El término *anafilaxia* debe preferirse a otros términos que incluyen *reacción alérgica*, *reacción alérgica aguda*, *reacción alérgica sistémica*, *reacción aguda mediada por IgE*, *reacción anafilactoide* o *seudoanafilaxia*.

La incidencia y prevalencia exactas de la anafilaxia son difíciles de establecer debido a diversos factores: a) la definición de anafilaxia es compleja y difícil de emplear en estudios epidemiológicos; b) los códigos internacionales de clasificación de enfermedades (CIE-9 y CIE-10) establecidos por la OMS se enfocan en exclusiva al choque anafiláctico y no abarcan un rango amplio de disparadores, por lo que no todas las causas, incluidas las no alérgicas, pueden ser registradas, y c) la anafilaxia tiene una aparición inesperada y aguda que puede variar en intensidad y resolverse de manera espontánea, por lo que llega a pasar inadvertida. Por todas estas razones es común un subdiagnóstico y un subreporte que suelen tener como consecuencia errores epidemiológicos con subestimaciones de lo que representa la enfermedad.

La principal causa de anafilaxia es secundaria al uso de medicamentos (58%), seguida de casos no especificados (19.3%), venenos de insectos (15.2%) y alimentos (6.7%). En Estados Unidos se reportaron 2 458 casos de muerte asociados con anafilaxia de 1999 a 2010. Aunque parecieran datos que expresan una baja mortalidad, su importancia radica en que muchas de estas muertes pudieron ser prevenibles con un diagnóstico oportuno y adecuado tratamiento.

Por desgracia, a pesar de que existen lineamientos actualizados para el tratamiento de la anafilaxia, muchos pacientes son diagnosticados y tratados en forma errónea. Los errores más frecuentes que los expertos han observado en los servicios de alergología son:

1. No seguir las recomendaciones de los lineamientos.
2. Falta de reconocimiento de los factores de riesgo, de los factores exacerbantes y de las comorbilidades.
3. No identificar la causa del episodio anafiláctico.
4. Retardo en la elaboración del diagnóstico.
5. Falta de evaluación de la gravedad de la crisis.
6. Ausencia de un plan de diagnóstico y tratamiento.
7. No solicitar ayuda.
8. Retardo en el inicio del tratamiento.
9. Tratamiento farmacológico incorrecto.
10. Administración inadecuada de epinefrina.
11. Falta de orientación al paciente al momento del egreso.

Cuantificación de IgE específica

La IgE es uno de los componentes fundamentales para el desarrollo de los mecanismos que constituyen la hipersensibilidad tipo I, por lo que la medición de IgE específica sérica en unidades internacionales contra los diferentes tipos de determinantes antigénicos de bacterias, epitelios o pólenes ayuda como método diagnóstico. En algunas series ha demostrado tener la misma exactitud, pero a la vez ser más sensible y específico que las pruebas cutáneas. Suele emplearse cuando existen condiciones que impiden la realización de la prueba cutánea.

Prueba de provocación nasal con alérgeno

La determinación de la reactividad clínica hacia alérgenos específicos por medio de las pruebas de provocación nasal tiene numerosas ventajas. La prueba

Los comités expertos recomiendan que el tratamiento correcto no se retrase; el manejo inicial siempre debe ser con epinefrina intramuscular (adrenalina) en la parte externa y media del muslo, posicionando al paciente en supino (semirreclinado si hay disnea o vómito). Luego se debe solicitar ayuda y se debe administrar oxígeno suplementario, reanimación con líquidos intravenosos y reanimación cardiovascular cuando esté indicado; mientras tanto, de modo concomitante se deben monitorear los signos vitales y la oxigenación. Además, se debe hacer hincapié en que el uso de antihistamínicos y glucocorticoesteroides no son los medicamentos de elección de forma inicial.

Para el automanejo de los pacientes con riesgo de la anafilaxia en la comunidad, los expertos recomiendan portar autoinyectores de epinefrina (por desgracia no se encuentran disponibles en diversos países de América hispanoparlante) y contar con planes de acción de emergencia personalizados, así como el seguimiento por un médico capacitado (idealmente un especialista en alergología/inmunología clínica) para ayudar a prevenir las recurrencias de anafilaxia.

La epinefrina es un adrenérgico $\alpha 1$ con efectos vasoconstrictores en la mayor parte de los sistemas del organismo (el musculoesquelético es una importante excepción). Tiene la capacidad de prevenir y revertir la obstrucción de la vía aérea causada por edema de la mucosa, la hipotensión y el choque. Otras características relevantes de la epinefrina incluyen su acción como agonista adrenérgico $\beta 1$, lo que le confiere propiedades inotrópicas y cronotrópicas que se traducen en un incremento en la fuerza y frecuencia de las contracciones cardiacas; también posee propiedades adrenérgicas $\beta 2$ que se traducen en la disminución de la liberación de mediadores, broncodilatación y alivio de la urticaria.

La evidencia científica que sustenta el incio temprano de la terapia con epinefrina en la anafilaxia supera la que se tiene para el uso de antihistamínicos y corticoesteroides; dicha evidencia incluye estudios observacionales, ensayos clínicos controlados en pacientes con riesgo de anafilaxia, estudios en modelos animales, estudios *in vitro* y estudios retrospectivos epidemiológicos y de mortalidad. Se reporta que sólo 14% de las personas que presentaron cuadros de anafilaxia fatal recibieron epinefrina antes de presentar paro cardiorrespiratorio; el tiempo medio en que se presentó el paro cardiorrespiratorio fue de 5 minutos después de una intervención terapéutica, 15 minutos después de una picadura de insecto y 30 minutos después de la ingesta de alimentos.

La correcta administración de epinefrina es por vía intramuscular en la parte anterolateral del muslo tan pronto se diagnostique o se tenga gran sospecha de anafilaxia; la dosis es de 0.01 mg/kg de una solución de 1:1 000 (1 mg/mL), hasta un máximo de 0.5 mg en adultos y 0.3 mg en niños; esto genera picos de concentración plasmática y en tejidos con rapidez. Según la gravedad de los episodios y la respuesta a la inyección inicial, la dosis puede ser repetida cada 5 a 15 minutos, de acuerdo con el requerimiento. La mayoría de los pacientes responden a 1 o 2 dosis de epinefrina; sin embargo, en ocasiones se requieren más de dos.

La falla en la administración oportuna de epinefrina se asocia en forma potencial con fatalidad, encefalopatía secundaria a hipoxia y/o isquemia, y anafilaxia bifásica; en esta última los síntomas recurren entre 1 a 72 horas (por lo regular de 8 a 10 horas) después de que los síntomas de inicio se han resuelto y sin que necesariamente haya reexposición al agente desencadenante.

se realiza en el órgano que con más frecuencia se ve afectado por la alergia respiratoria y esto permite reflejar los efectos de la exposición natural. Además, la nariz es accesible con facilidad y las provocaciones nasales son relativamente fáciles de realizar; también son menos lesivas que otras formas de provocación y se pueden interpretar tanto de forma objetiva (medición del flujo aéreo nasal) como por métodos subjetivos (registro de los síntomas).

En los modelos murinos este tipo de provocación incrementa los niveles de IL-5 en los lavados nasales, con la subsecuente quimiotaxis de eosinófilos hacia este epitelio, además del pulmonar. En los pacientes con RA se incrementan los niveles de triptasa nasal 5 minutos después de la administración de proteínas derivadas de epitelio de gato; los niveles de eotaxina, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, son detectables hasta ocho horas más tarde. En la práctica





Figura 18-10. Pruebas cutáneas
La prueba cutánea (PC) es una herramienta diagnóstica capaz de demostrar la sensibilidad alérgica en enfermedades cuya fisiopatología es mediada por una respuesta dependiente de IgE, como la rinitis alérgica. Se trata de una prueba rápida, reproducible, segura y específica para identificar el o los alérgenos responsables. La PC consiste en la aplicación de alergoides –un control positivo (C+ [histamina]) y uno negativo (C– [solución salina])– sobre la piel con una lanceta. Luego de un lapso no mayor a 15 minutos se observa la generación de ronchas en el sitio donde fue aplicado el C+ y en aquellas punciones en las que el paciente demuestre sensibilidad a estos antígenos. La prueba se considera positiva si la suma de los diámetros ortogonales de cada una de las ronchas es superior a 3 mm de la roncha generada por el control negativo.

clínica, la provocación nasal se utiliza en caso de que existan discrepancias entre los resultados de las pruebas diagnósticas y la historia de rinitis alérgica, cuando se busca confirmar rinitis alérgica ocupacional y para el diagnóstico de alergia perenne antes de iniciar la inmunoterapia; la prueba también se realiza con fines de investigación para estudiar los mecanismos de la rinitis alérgica. Varios estudios han demostrado que un número sustancial de pacientes con síntomas de rinitis alérgica pero con pruebas cutáneas con alérgeno negativas y niveles séricos de IgE específica normales; esto se traduce en la presencia de anticuerpos IgE localizados en exclusiva en la nariz y se cataloga como rinitis alérgica local. Tal afección sólo puede ser diagnosticada mediante pruebas de provocación nasal.

Terapéutica de las enfermedades alérgicas

En la actualidad se estima que de 10 a 40% de la población mundial padece alguna enfermedad alérgica, rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica entre otras. Los consensos internacionales establecen que el tratamiento para regular estas entidades se basa en tres rubros: a) medidas generales, como evitar el contacto con el alérgeno; b) tratamiento farmacológico con antihistamínicos, antileucotrienos y esteroides intranasales/sistémicos, y c) inclusión de la inmunoterapia alérgica específica.

El mecanismo de acción de los tratamientos farmacológicos en su forma más básica está orientado al bloqueo de la síntesis de los mediadores preformados; en el caso de la inmunoterapia alérgica específica se centra en la generación de tolerancia inmunológica.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos fueron los primeros medicamentos descubiertos capaces de demostrar una efectividad rápida contra los síntomas alérgicos; impiden el desarrollo de la respuesta inflamatoria en los tejidos y las células efectoras al bloquear el receptor H1 localizado en mastocitos, basófilos, neuronas del sistema nervioso central y células endoteliales. Hay reportes que indican que los antihistamínicos también disminuyen la presentación antigénica, la expresión proinflamatoria de citocinas y moléculas de adhesión celular, lo mismo que la quimiotaxis de eosinófilos.

Una limitante de este grupo de medicamentos es que sus beneficios terapéuticos desaparecen relativamente rápido debido a su vida media corta. Existen tres generaciones de antihistamínicos; la diferencia entre éstos radica en el grado de liposolubilidad: los dos últimos son menos liposolubles, no atraviesan la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, disminuyen los efectos adversos neurológicos, como la sedación.

Cromonas

Otros agentes terapéuticos son las cromonas (cromoglicato disódico y nedocromilo), cuyo mecanismo farmacológico consiste en estabilizar las membranas de las vesículas que contienen a los mediadores preformados de los mastocitos. Aunque éste es el mecanismo más reportado, también poseen otros que coadyuvan a detener la cascada de mediadores relacionados con la hipersensibilidad tipo I, como la supresión en la síntesis de IL-4 y, en menor medida, la de prostaglandinas y leucotrienos.

Antileucotrienos

Los antileucotrienos, como montelukast, zafirlukast y pranlukast, bloquean los receptores de CYSLT1 dispuestos en la membrana del epitelio nasal y bronquial, impiden el acoplamiento a sus ligandos (LTC4 y LTD4) y evitan el desarrollo de los mecanismos inflamatorios antes comentados. Recientemente se describieron otros mecanismos asociados con estos fármacos, por ejemplo la disminución de la actividad de la 5 lipoxigenasa y la fosfodiesterasa, la modificación en la actividad del factor de transcripción NF-κB, la disminución de la adhesión de eosinófilos y el antagonismo de los receptores P2Y.

Los estudios clínicos demuestran que los efectos producidos por los antileucotrienos disminuyen la inflamación de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos, lo que reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma, así como la necesidad del uso de broncodilatadores de rescate. La disminución en la inflamación de la vía aérea se puede explicar debido a que los leucotrienos tienen una potencia broncoconstrictora 100 a 1 000 veces mayor que la generada por la histamina; de ahí la importancia del bloqueo de estos receptores durante el tratamiento de los pacientes asmáticos.

Corticoesteroides

El uso de corticoesteroides tópicos o inhalados se basa en los efectos biológicos que producen los glucocorticoides como el cortisol. Cuando los glucocorticoides penetran al citosol se unen al receptor citosólico para glucocorticoides y a las proteínas chaperonas como la HSP90, FKB52 y dineína, para formar un complejo cuyo objetivo es atravesar la membrana nuclear. En el núcleo el complejo se disocia y el receptor para glucocorticoides se une y dimeriza secuencias palindrómicas de DNA, llamadas elementos de respuesta a glucocorticoides. Los corticosteroides sintéticos poseen actividades antiinflamatorias al inhibir los factores de transcripción de NF-κBy AP-1, lo que resulta en una disminución de la síntesis de IL-1β, IL-6, IL-8, cicloxigenasa-2 e ICAM-1. Esta clase de esteroides es altamente segura. Su biodisponibilidad es muy baja en comparación con los sistémicos (< 0.01%), lo que garantiza que ejecuten los mecanismos antiinflamatorios antes descritos en las mucosas de los órganos donde son aplicados, evitando los efectos adversos que pueden producirse con los corticoesteroides sistémicos orales, intramusculares e intravasculares, por ejemplo, hiperglucemia, aumento de la tensión arterial periférica y resorción ósea.

Anti-IgE

Debido a la dificultad para conseguir el éxito terapéutico en las enfermedades alérgicas, desde hace poco se utilizan terapias biológicas, por ejemplo el uso de anticuerpos monoclonales. El omalizumab es un anticuerpo quimérico monoclonal antiinmunoglobulina E (α-IgE) que se fija al dominio C3ε de la IgE, el cual es el sitio de unión para el receptor de alta afinidad, y neutraliza la IgE circulante al prevenir su unión al receptor de alta afinidad de los mastocitos; a través de la unión, evita la progresión del mecanismo de hipersensibilidad tipo I. El anticuerpo monoclonal α-IgE induce una disminución rápida de los niveles séricos de IgE; como resultado, la cantidad de IgE que puede unirse al receptor especifico es escasa e induce una regulación negativa de la expresión de receptores de IgE específicos (FcεR1) sobre las células que median la presentación antigénica (como las células dendríticas y los elementos celulares efectores [mastocitos y basófilos]) en un periodo de alrededor de siete días posteriores a su administración.

Se ha demostrado *in vitro* que la terapia α-IgE no sólo se limita a la disminución de la IgE sérica y su receptor, sino que también participa en la modulación de otros mediadores de la inflamación (IL-13, IL-5, IL-8, TNF-α, leucotrienos y prostaglandinas). Aunque se ha sugerido que los complejos inmunes formados *in vivo* entre la IgE y el omalizumab son relativamente pequeños, con un peso molecular menor a 1 000 kDa, y es difícil que generen un daño orgánico, se requieren más estudios para descartar del todo esa posibilidad.

Tanto la IgE como el omalizumab pueden atravesar los capilares en su forma libre y se distribuyen entre los compartimentos vasculares y extravasculares. Sin embargo, una vez unidos, los complejos no se difunden en las paredes capilares, pues la unión les confiere gran estabilidad y permite que los complejos omalizumab-IgE permanezcan y tengan un efecto acumulativo en el sitio donde se generaron, lo mismo

en la circulación periférica que en los tejidos locales, el epitelio nasal y el epitelio bronquial.

El omalizumab fue aprobado para su uso en humanos en Estados Unidos a partir del año 2003 y desde 2005 en la Unión Europea. En 2006, la terapia α-IgE para el asma fue incluida en el paso 5 del tratamiento por GINA (por sus siglas en inglés *Global Initiative for Asthma*), en adición al empleo de corticosteroides inhalados, beta agonistas de larga duración, antileucotrienos y teofilina. Los ensayos clínicos controlados han demostrado que el anticuerpo monoclonal humanizado α-IgE mejora el control del asma y reduce las exacerbaciones de los síntomas en pacientes con asma alérgica de moderada a grave que permanecen clínicamente inestables a pesar de recibir una terapia médica óptima.

Anti-IL-5

La IL-5 es una citocina que participa en el proceso de maduración, activación y sobrevida de los eosinófilos; estas propiedades hacen de esta molécula un objetivo terapéutico que no es exclusivo de las enfermedades alérgicas, sino también de los síndromes hipereosinofílicos, por ejemplo el síndrome de Churg Strauss. Los fármacos anti-IL-5, mepolizumab y reslizumab, se unen a la IL-5 e interfieren la unión con su receptor IL5R expresado en las membranas de los eosinófilos. La unión conduce a la disminución del número de eosinófilos en la sangre periférica y reduce la síntesis de sus mediadores, entre otros la proteína catiónica eosinofílica y la neurotoxina derivada de eosinófilos. El uso de estos fármacos se ha evaluado de manera clínica en pacientes con asma y esofagitis eosinofílica, mejora la calidad de vida y reduce la dosis de esteroide utilizada para el control de los síntomas. No obstante, a pesar de estas evidencias, existe la teoría de que puede interferir en el eje IL-5/IL5R. Estudios *in vitro* han demostrado que los pacientes que reciben anti-IL-5 incrementan la síntesis de IL-5, así como la de su receptor, lo que en forma hipotética indica que, una vez interrumpido el tratamiento, los pacientes pueden experimentar una reacción intensa mediada por esta interleucina. Lo anterior ha sido un impedimento para su aprobación por los consensos terapéuticos internacionales para el control de enfermedades alérgicas.

Inmunoterapia alérgica específica

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITE) es una herramienta terapéutica que se practica desde hace alrededor de 100 años y actúa por diversos mecanismos, entre éstos la promoción del desarrollo de clonas de linfocitos Treg y su patrón de citocinas IL-10 y TGF-β. La IL-10 inducida por la ITE suprime las moléculas coestimuladoras de la presentación antigénica y disminuye la expresión del MHC II. La ITE induce la expresión del gen SOCS3 (por sus siglas en inglés *Suppressor of Cytokine Signaling 3*), lo que promueve una regulación negativa a nivel de la señalización intracelular hacia el patrón de citocinas tipo Th2. El TGF-β estimula el cambio de linfocito Th0 hacia linfocito iTreg mediante la inducción de Foxp3.

Algunos reportes describen que la acción de la ITE se puede observar desde las primeras aplicaciones: aumenta el umbral de activación y degranulación de los mastocitos y basófilos, lo que evita la liberación de mediadores de la inflamación. Esto disminuye el riesgo de anafilaxia y la consecuente disminución en el número de células efectoras de la respuesta alérgica, así como de sus factores quimiotácticos; además, inhibe el patrón de citocinas tipo Th2 a través de la síntesis de IFN-γ. Uno de los efectos más estudiados de la ITE es la generación de anticuerpos con acción bloqueante de tipo IgG1 en su fase temprana. En la fase tardía incrementa las concentraciones de IgG4 e IgA2 al no permitir la presentación del alérgeno a los linfocitos T mediante la inhibición de CD23 en las APC.

Los mecanismos descritos colocan a la ITE como el único tratamiento capaz de modificar la enfermedad alérgica; su administración disminuye el riesgo de desarrollar asma en los pacientes con RA, reduce la probabilidad de sensibilización a otros alérgenos, reduce el número de medicamentos para el control de las enfermedades alérgicas, y mejora la calidad de vida en los pacientes que padecen estas entidades.